※※2012年7月改訂（第10版）
※2011年9月改訂

日本標準商品分類番号
87 2492

0392

抗糖尿病剤

劇薬
処方せん医薬品
（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

ヒューマログ® ミックス50注カート①
ヒューマログ® ミックス50注ミリオペン®②

Humalog® Mix 50
インスリンリスプロ混合製剤-50　注射液

貯　　法：遮光、2～8℃で保存
使用期限：外箱等に表示

	①	②
承認番号	21500AMY00051	22000AMX01547
薬価収載	2004年12月	2008年6月
販売開始	2005年3月	2008年6月
再審査結果	2010年10月	2010年10月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
1．低血糖症状を呈している患者
2．本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名		ヒューマログミックス50注カート	ヒューマログミックス50注ミリオペン
形態		カートリッジ	キット（カートリッジ製剤をあらかじめインスリンペン型注入器に装填した使い捨て型キット）
成分・含量（1カートリッジ又は1キット中）		インスリン　リスプロ（遺伝子組換え）　300単位（50％インスリンリスプロ＋50％中間型インスリンリスプロ）	
	添加物	プロタミン硫酸塩	0.57mg
		濃グリセリン	48.0mg
		m-クレゾール	6.60mg
		液状フェノール	3.00mg
		リン酸水素二ナトリウム七水和物	11.3mg
		酸化亜鉛	適量
		pH調節剤	適量
性状・剤形		穏やかに振り混ぜるとき、白色の懸濁液である。鏡検するとき、液中の懸濁物はほとんどが柱状の結晶で、その大きさは1～40μmである。（注射剤）	
pH		7.0～7.8	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）		約0.9	

【効能・効果】
インスリン療法が適応となる糖尿病

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞※
糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
糖尿病以外にも耐糖能異常、尿糖陽性等、糖尿病類似の症状を有する疾患（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。

【用法・用量】
本剤は、超速効型インスリンアナログであるインスリンリスプロと中間型インスリンリスプロを50：50の割合で含有する混合製剤である。
通常、成人では1回4～20単位を1日2回、朝食直前と夕食直前に皮下注射する。ときに投与回数を増減することができるが、その場合においても本剤は食直前に投与する。なお、1日1回投与の時は朝食直前に皮下注射する。
投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、維持量としては通常1日4～80単位である。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
本剤は、超速効型のインスリンリスプロの迅速な効果発現と、中間型インスリンリスプロの持続作用が保持されている。インスリンリスプロの超速効作用のために、速効型インスリンを含む混合製剤（通常食事の30分前に投与）と異なり食直前（15分以内）に投与を行うこと。

＜投与時間＞

	食前
本剤	15分以内
速効型インスリンを含む混合製剤	30分前

また、他のインスリン製剤から本剤に変更する場合にも、その作用特性や薬物動態（「薬物動態」血清中濃度、血糖値の項参照）を考慮し、必要に応じて投与量を増減するなど、慎重に行うこと。（「臨床成績」の項参照）臨床試験において切り替え時に一過性の低血糖の増加が認められたため注意すること。
なお、糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。

【使用上の注意】※

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) インスリン需要の変動が激しい患者
1) 手術、外傷、感染症等の患者
2) 妊婦［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］
(2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
1) 重篤な肝又は腎機能障害
2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
5) 激しい筋肉運動
6) 過度のアルコール摂取者
7) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用［「相互作用」の項参照］
(3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者（高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等）
(4) 自律神経障害の患者［胃内容排出の遅延がある場合、食前投与により低血糖を引き起こすおそれがある。また、アドレナリンの欠乏により低血糖の自覚症状が明確でないことがある。］

2．重要な基本的注意
(1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。
(2) 急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
(3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。（「副作用」の項参照）
(4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。

高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。

(5) 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、倦怠感等の肝障害を示唆する症状が認められた場合は肝機能検査を行うこと。異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。

(6) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。

(7) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

3．相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。(「副作用」の項参照)	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		β細胞の糖に対する感受性の亢進、インスリン分泌促進により血糖降下作用を示す。また末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		機序不明
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		動物実験においてインスリンの分泌を促進するとの報告があり、血糖降下作用が増強される可能性がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。(「重要な基本的注意」の項参照)併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また糖新生を促進する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		糖質コルチコイドの産生を促し、血糖上昇作用を示す。
アドレナリン		肝での糖新生の促進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制により血糖を上昇させる。
グルカゴン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。(「重要な基本的注意」の項参照)併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	肝グリコーゲン分解促進、糖新生の亢進により血糖を上昇させる。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺		肝での糖新生を亢進させる可能性がある。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
ニコチン酸		末梢でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害し、血糖値を上昇させる。
ダナゾール		抗インスリン作用を有する。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状(「副作用」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「重要な基本的注意」の項参照)があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
オクトレオチド		インスリン、ソマトロピン及びグルカゴン又はうちいずれかの分泌に影響する。

4．副作用

国内臨床試験(ヒューマログミックス25注又は50注を投与)の安全性評価対象例226例中11例(4.9%)に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応(2例:0.9%)であった。

なお、226例中117例(51.8%)に低血糖が認められたが、そのうち2例で低血糖性反応が副作用として報告された。

本剤を24週間投与した外国市販後臨床試験(メトホルミンとの併用でヒューマログミックス50注を1日3回毎食直前に投与又は同50注とヒューマログミックス25注とを組み合わせて1日3回毎食直前に投与)において認められた主な有害事象は、鼻咽頭炎、上気道感染(157例中各14例:8.9%)、頭痛、下痢(157例中各10例:6.4%)であった。

なお、157例中82例(52.2%)に低血糖が認められたが、そのうち1例で低血糖性反応が副作用として報告された[1),2)]。

また、使用成績調査(ヒューマログミックス25注、50注又はN注を投与)の結果、安全性評価対象症例1019症例の副作用発現症例率は15.7%(160/1019例)であった。主な副作用は、低血糖症155例(15.2%)であった[3),4)]。(再審査期間終了時)

(1) 重大な副作用

1) **低血糖**:低血糖(脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害(意識混濁、昏睡)等)があらわれることがある。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。

経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。

2) **アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫**:アナフィラキシーショック(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等)、血管神経性浮腫があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用分類	頻度不明
過敏症	アレルギー、発疹、そう痒感、蕁麻疹
代謝異常	高血糖、血糖値上昇
神経系	治療後神経障害(主に有痛性)
眼	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、屈折異常
注射部位	局所反応(腫脹、そう痒感、疼痛、硬結、発赤等)[注]、リポディストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)
肝臓	肝機能異常
その他	浮腫

注:通常軽微であり、数日から数週間で回復する。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こりやすい可能性があるので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるように指導すること。妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。本剤のヒト母乳移行は不明であるが、ヒトインスリンは、ヒト母乳に移行する。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

低血糖は、食事、エネルギー消費又はその両方との関連で、本剤が相対的に過剰となって起こることがある。また、低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、炭水化物の摂取や経過観察を継続して行うことが必要な場合がある。(「副作用」の項参照)

(2) 処置

低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと。(「副作用」の項参照)

9. 適用上の注意

(1) 投与時

＜カート＞

a 本剤は懸濁製剤であるので、十分混和し均一にした後使用すること。混和後、沈殿物と液相が分離している場合や、液中に塊が見られた場合は使用しないこと。

b 本剤はインスリンペン型注入器を用いて使用する。また本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合してはならない。

c 本剤の使用にあたっては、必ずインスリンペン型注入器の取扱説明書を読むこと。

d 1本を複数の患者に使用しないこと。

＜ミリオペン＞

a 本剤は懸濁製剤であるので、十分混和し均一にした後使用すること。混和後、沈殿物と液相が分離している場合や、液中に塊が見られた場合は使用しないこと。

b 本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合してはならない。

c 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。

d 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。[本剤はA型専用注射針との適合性の確認をBD マイクロファインプラス及びナノパスニードルで行っている。]

e 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

f 1本を複数の患者に使用しないこと。

(2) 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿部、上腕部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なり、その結果作用発現時間が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2～3cm離して注射すること。

(3) 投与経路

静脈内に投与しないこと。

皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

(4) 保存時

＜カート＞

a 凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。

b 本剤をインスリンペン型注入器に装着したまま冷蔵庫に保存しないこと。

c カートリッジの壁や底に白色の霜状粒子が付着することがあるが、このような本剤は使用しないこと。

＜ミリオペン＞

a 凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。

b 使用開始後は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。

c カートリッジの壁や底に白色の霜状粒子が付着することがあるが、このような本剤は使用しないこと。

(5) その他

使用開始後28日間は安定である(使用時の安定性を確認した試験により、使用時安定性が確認された期間)。

確認方法:温度サイクリング及び再懸濁試験[5)]

10. その他の注意

(1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある[6)]。

(2) ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

【薬物動態】

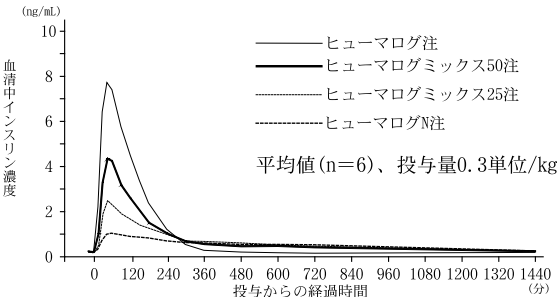
血清中濃度、血糖値[7)]

健康成人10例にヒューマログ注、ヒューマログミックス50注、ヒューマログミックス25注及びヒューマログN注0.3単位/kgを単回皮下投与した時の血清中インスリン濃度及びグルコース注入率の結果を以下に示す。

1. 単回皮下投与後の血清中インスリン濃度

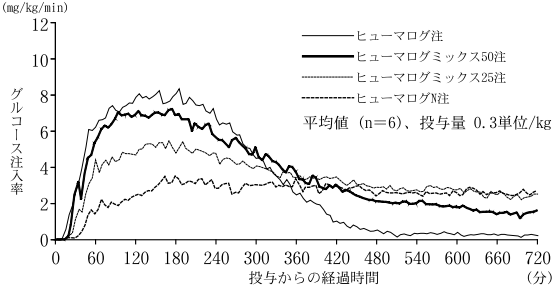
ヒューマログN注を除く各製剤は、投与後速やかな血清中インスリン濃度の上昇が認められた。これら製剤のT_{max}の平均値は50.0～52.5分とほぼ同様であり、インスリンリスプロは混合製剤とした場合でも、インスリンリスプロ自体が持つ迅速な皮下からの吸収特性を保持することが示された。また、C_{max}及び投与後5時間までのAUC($AUC_{0\text{-}5}$)は、各製剤のインスリンリスプロの混合比率に従って増加し、これらのパラメータと混合比率との間に正の相関関係が認められた。

記号	薬剤	投与量(単位/kg)	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (min)	$AUC_{0\text{-}12}$ (ng・min/mL)	$AUC_{0\text{-}5}$ (ng・min/mL)	$AUC_{5\text{-}12}$ (ng・min/mL)
――	ヒューマログ注	0.3	6	7.95	50.0	1118.56	1020.89	97.67
━━	ヒューマログミックス50注	0.3	6	4.49	52.5	803.55	603.75	199.80
┈┈	ヒューマログミックス25注	0.3	6	2.53	52.5	641.13	404.09	237.04
·······	ヒューマログN注	0.3	6	1.07	97.5	461.79	232.87	228.92

(平均値)

2．単回皮下投与後のグルコース注入率及び血糖値

ヒューマログN注を除く各製剤の最大グルコース注入率到達時間(TR_{max})の平均値は155.0～173.3分であり、インスリンリスプロは混合製剤とした場合でもインスリンリスプロが持つ迅速な作用発現という特性を保持することが示された。最大グルコース注入率(R_{max})及び投与後5時間までの累積グルコース注入量($Gtot_{0\text{-}5}$)は、各製剤のインスリンリスプロの混合比率に従って増加し、これらのパラメータと混合比率との間に正の相関関係が認められた。また、投与後5時間から12時間までの累積グルコース注入量($Gtot_{5\text{-}12}$)は、各製剤のインスリンリスプロの混合比率に従って減少する傾向を示した。

記号	薬剤	投与量(単位/kg)	n	R_{max} (mg/min/kg)	TR_{max} (min)	$Gtot_{0\text{-}12}$ (g/kg)	$Gtot_{0\text{-}5}$ (g/kg)	$Gtot_{5\text{-}12}$ (g/kg)
――	ヒューマログ注	0.3	6	8.99	155.0	2.28	1.85	0.42
━━	ヒューマログミックス50注	0.3	6	7.90	173.3	2.64	1.62	1.01
········	ヒューマログミックス25注	0.3	6	6.21	155.0	2.45	1.20	1.25
--------	ヒューマログN注	0.3	6	4.08	254.2	1.84	0.69	1.15

(平均値)

【臨床成績】※※

1．国内臨床試験成績[8)]

インスリン混合製剤30/70又は50/50を1日2回投与中の1型及び2型糖尿病患者を対象に、インスリン混合製剤30/70又は50/50をそれぞれ、ヒューマログミックス25注又は50注に切り替え投与を行い、ヒューマログミックス25注及び50注の12週時点における有効性及び48週時点における安全性の検討を行った。

本試験では226例(1型患者22例、2型患者204例)がヒューマログミックス25注又は50注の投与を開始し、214例が12週間投与を完了し、また、171例が48週間の長期投与を完了した。

インスリン投与量においては、いずれの病型においても試験開始時からの有意な変動は認められなかった。また、食後2時間血糖値、HbA1c(JDS)値については、2型及び全患者(1＋2型)を対象とした解析において、有意な改善が認められた。低血糖発現頻度については、1型、2型のいずれの病型別解析においても試験開始4週時に一過性の増加が認められたが、4週時以降、多くの症例で投与量の変更なくその頻度は低下し、投与12週時点において、試験開始時から発現頻度の増加は認められなかった。また、インスリン治療に対する意識調査(ITR-QOL)質問票[9),10)]を用いて、患者のQOLへの影響を調査したところ、2型及び全患者を対象とした解析において、患者のインスリン治療に対する負担感情が低下し、QOLを有意に改善した。

48週間投与における安全性については、1型で95.5%、2型で80.4%、全患者で81.9%に有害事象が認められたが、臨床上、特に問題となる事象はなかった。

＜12週時点での評価＞

評価項目	病型	インスリン混合製剤30/70又は50/50投与時＜試験開始時＞		ヒューマログミックス25注又は50注＜12週投与時＞	開始時からの変化量	P値
1日インスリン投与量の平均値(標準偏差)＜単位/kg＞	1型	0.57(0.27)		0.56(0.26)	－0.01(0.03)	0.180
	2型	0.41(0.16)		0.41(0.16)	0.00(0.06)	0.623
	1＋2型	0.42(0.18)		0.42(0.18)	0.00(0.06)	0.832
朝食後2時間血糖値の平均値(標準偏差)＜mg/dL＞	1型	186.0(92.5)		148.4(91.3)	－31.1(92.8)	0.151
	2型	201.0(75.5)		182.3(79.8)	－16.3(77.5)	0.007
	1＋2型	199.4(77.3)		178.7(81.5)	－17.8(79.1)	0.002
HbA1c(JDS)値の平均値(標準偏差)＜%＞	1型	7.55(1.14)		7.46(1.13)	－0.09(0.42)	0.324
	2型	7.70(1.34)		7.54(1.37)	－0.13(0.69)	0.009
	1＋2型	7.68(1.32)		7.53(1.35)	－0.13(0.66)	0.005
低血糖発現頻度の中央値(平均値[標準偏差])＜件数/30日＞	1型	0.9(1.1[1.4])	4週時	2.1(3.1[4.5])	1.2(1.9[3.7])	0.004
			12週時	0.9(1.8[3.0])	0.0(0.7[2.4])	0.461
	2型	0.0(0.8[4.5])	4週時	0.0(1.1[2.3])	0.0(0.3[4.5])	＜0.001
			12週時	0.0(0.6[1.4])	0.0(－0.2[4.4])	0.299
	1＋2型	0.0(0.9[4.3])	4週時	0.0(1.3[2.6])	0.0(0.5[4.4])	＜0.001
			12週時	0.0(0.8[1.7])	0.0(－0.1[4.2])	0.185
ITR-QOLスコア*の平均値(標準偏差)	1型	91.6(18.1)		94.3(13.2)	3.5(13.0)	0.269
	2型	94.5(13.8)		99.7(12.6)	4.8(10.7)	＜0.001
	1＋2型	94.2(14.3)		99.2(12.7)	4.7(10.9)	＜0.001

＊ 23問の質問から構成されており、各問5段階で評価され高得点ほどQOLが高いことを示す(最高点は115点)。

＜48週間長期投与における安全性＞

評価項目	病型	ヒューマログミックス25注又は50注投与時			
有害事象発現率(%)	1型	95.5			
	2型	80.4			
	1＋2型	81.9			
		インスリン混合製剤30/70又は50/50投与時(試験開始時)	ヒューマログミックス25注又は50注投与時(48週投与時)	開始時からの変化量	P値
インスリン－インスリンリスプロ交差抗体価の中央値(%)	1型	1.75	1.90	－0.05	0.920
	2型	1.70	1.85	0.20	＜0.001
	1＋2型	1.70	1.90	0.20	0.001

2．外国臨床試験成績

100例の1型(37例)及び2型(63例)糖尿病患者を対象として、ヒューマログミックス50注とヒューマログミックス25注をそれぞれ、朝食及び夕食直前投与した場合とインスリン混合製剤50/50とインスリン混合製剤30/70をそれぞれ朝食及び夕食の30～45分前に投与した場合の血糖コントロール及び安全性をそれぞれ、3ヵ月、計6ヵ月間クロスオーバー法により比較検討した。インスリン投与量においては、試験開始時からの変化量に薬剤間で有意な差は認められなかった。朝食後2時間血糖値の変化量においては、1型、2型の病型別及び全患者を対象とした解析において、ヒューマログミックス50注及び25注投与時に対照薬投与時と比較し有意な改善が認められた。一方、昼食後2時間血糖値の変化量では、インスリン混合製剤投与時に有意な改善が認められた。HbA1c[注)]値については薬剤間に有意な差は認められなかった。安全性については、低血糖発現頻度、有害事象発現率及び臨床検査値においては、臨床的に有意な薬剤間差は認められなかった。

評価項目	病型	インスリン混合製剤50/50＋インスリン混合製剤30/70＜試験終了時＞	ヒューマログミックス50注＋ヒューマログミックス25注＜試験終了時＞	薬剤間比較P値
1日インスリン投与量の平均値(標準偏差)＜単位/kg＞	1型	0.63(0.24)	0.66(0.28)	0.560
	2型	0.58(0.21)	0.57(0.21)	0.928
	1＋2型	0.60(0.22)	0.60(0.24)	0.736
朝食後2時間血糖値変化量*の平均値(標準偏差)＜mg/dL＞	1型	－9.2(69.9)	－60.9(67.0)	0.002
	2型	21.4(43.1)	－10.4(44.9)	＜0.001
	1＋2型	10.6(55.7)	－28.5(58.7)	＜0.001

昼食後2時間血糖値変化量*の平均値(標準偏差)<mg/dL>	1型	48.1(66.7)	70.6(51.9)	0.026
	2型	40.0(36.9)	67.0(44.1)	<0.001
	1+2型	42.9(49.4)	68.5(46.8)	<0.001
夕食後2時間血糖値変化量*の平均値(標準偏差)<mg/dL>	1型	6.5(51.3)	−18.6(73.9)	0.422
	2型	22.0(41.4)	6.5(57.1)	0.089
	1+2型	16.6(45.6)	−2.5(64.3)	0.038
HbA1c[注]値の平均値(標準偏差)<%>	1型	7.40(1.05)	7.69(1.04)	0.440
	2型	7.66(1.12)	7.73(1.04)	0.371
	1+2型	7.57(1.10)	7.72(1.03)	0.098
低血糖発現頻度の中央値(平均値[標準偏差])<件数/30日>	1型	2.05(3.47[4.31])	1.71(3.09[3.78])	0.370
	2型	0.00(0.68[1.19])	0.00(1.13[2.43])	0.774
	1+2型	0.00(1.66[3.02])	0.86(1.86[3.13])	0.766
有害事象発現率<%>	1型	67.6	64.9	−
	2型	49.2	39.7	−
	1+2型	55.7	49.0	0.289
インスリン−インスリンリスプロ交差抗体価の中央値<%>	1型	2.2	3.5	−
	2型	1.3	2.0	−
	1+2型	1.5	2.6	−

＊ 食後2時間血糖値変化量;食後2時間血糖値から食前血糖値を差し引いた値

2型糖尿病患者を対象に本剤を24週間投与した外国市販後臨床試験(メトホルミンとの併用でヒューマログミックス50注を1日3回毎食直前に投与又は同50注とヒューマログミックス25注とを組み合わせて1日3回毎食直前に投与)において、血糖コントロール及び安全性を検討した。全ての症例に導入期間としてヒューマログミックス25注(1日2回朝食及び夕食直前投与)+メトホルミン併用療法を6週間±2週間実施し、ベースラインとなる本剤投与開始時から終了時までメトホルミンの投与量は変更しなかった。本剤を1日3回毎食直前に投与した患者における最終観察時のHbA1c[注]値及び毎食後2時間平均血糖値はベースラインと比べて有意に低下していた[1]。

HbA1c[注]値	ベースライン	最終観察時	ベースラインからの変化量	p値
例数	104	100	100	
平均値±標準偏差<%>	7.75±0.88	7.08±0.92	−0.67±0.84	p<0.0001

毎食後2時間平均血糖値	ベースライン	最終観察時	ベースラインからの変化量	p値
例数	102	100	98	
平均値±標準偏差<mg/dL>	179.9±37.17	154.4±26.38	−25.9±35.45	p<0.0001

注)本試験で測定されたHbA1c値は、NGSP値として標準化される前に測定された値である。

3．抗体価

臨床的に有意なインスリンの抗体結合は抗体価が約10%を超える場合に認めるとされている。インスリン−インスリンリスプロ交差抗体については、「1.国内臨床試験」[8]及び「2.外国臨床試験」で検討されたが、症例全体としての抗体価の変動幅は、これと比較して小さかった。また本剤が投与された症例のうち、抗体価の上昇が10%を超えた症例は「1.国内臨床試験」で226例中5例、「2.外国臨床試験」で50例中2例であったが、これらの症例の検討においてもインスリン抵抗性など臨床的に問題となる変動は認められなかった。

【薬効薬理】

1．血糖降下作用

(1) インスリンリスプロ1モルは、ヒトインスリン1モルと同等の活性をもつ[11),12)]。

(2) グリコヘモグロビン(HbA1c)に対する作用

1型及び2型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、インスリン混合製剤による治療期(1日2回食事前30〜45分投与)である投与開始時と比較して、本剤(1日2回食直前投与)の投与終了時点では、HbA1c値が有意に低下した[8]。

2．作用機序

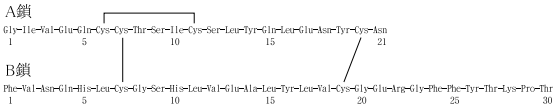
インスリンリスプロは製剤中では六量体として存在するが、皮下注射後速やかに単量体へと解離するため、皮下から血中への移行が速い[13]。その血中移行後、生体内における本剤を含むあらゆるインスリン製剤の主薬理作用は、グルコース代謝調節である。また、インスリン製剤は生体内組織での蛋白同化作用と抗異化作用を示す。筋肉と脳以外の臓器において、インスリン製剤は速やかなグルコース/アミノ酸細胞内輸送を引き起こし、同化作用を促進し、蛋白異化作用を阻害する。肝臓において、インスリン製剤はグルコース取り込みとグリコーゲン貯蔵を促進し、糖新生を阻害し、過剰なグルコースの脂肪への変換を促進する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: インスリン リスプロ(遺伝子組換え)(JAN)
Insulin Lispro(Genetical Recombination)

分子式: $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$

分子量: 5807.57

構造式:

性　状: 白色の粉末である。希水酸化ナトリウム試液に溶けやすく、0.05mol/L炭酸塩緩衝液及び0.01mol/L塩酸試液にやや溶けにくく、水及びエタノール(99.5)にほとんど溶けない。吸湿性である。

等電点: 約5.6

【包装】

注射剤 3mL(100単位/mL):2カートリッジ
注射剤 3mL(100単位/mL):2キット

【主要文献及び文献請求先】

1) 社内資料:糖尿病患者に対する外国市販後臨床試験
2) Robbins, D. C. et al.:Clin. Ther., 29(11), 2349 (2007)
3) 岩本和也 他:Prog. Med., 29, 407 (2009)
4) 岩本和也 他:Prog. Med., 29, 416 (2009)
5) Shnek, D. et al.:J. Pharm. Sci., 87(11), 1459 (1998)
6) Herings, R. M. C. et al.:Lancet, 345, 1195 (1995)
7) 浦江明憲 他:臨床医薬, 17(10), 1427 (2001)
8) 岩本安彦 他:臨床医薬, 18(3), 395 (2002)
9) 石井均 他:糖尿病, 44(1), 9, (2001)
10) 石井均 他:糖尿病, 44(1), 17, (2001)
11) Slieker, L. J. et al.:Diabetologia, 40, S54 (1997)
12) Radziuk, J. M. et al.:Diabetes, 46, 548 (1997)
13) 中澤隆弘 他:日本臨床, 55, 糖尿病(2), 293 (1997)

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120−360−605(医療関係者向け)
受付時間:月〜金 8:45〜17:30